

Aus der medizinischen Universitätsklinik Zürich

(Direktor: Prof. Dr. W. Löffler)

Arbeit unter Leitung von P.-D. Dr. F. Wuhrmann

Über 12 Fälle von Thallium-Vergiftung

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde der medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von

Renzo Foletti

von Massagno (Tessin)

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. W. Löffler



ZÜRICH 1949

Dissertationsdruckerei Leemann AG.

Aus der medizinischen Universitätsklinik Zürich
(Direktor: Prof. Dr. W. Löffler)
Arbeit unter Leitung von P.-D. Dr. F. Wuhrmann

Über 12 Fälle von Thallium-Vergiftung

Inaugural-Dissertation

zur

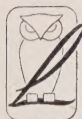
Erlangung der Doktorwürde der medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von

Renzo Foletti

von Massagno (Tessin)

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. W. Löffler



ZÜRICH 1949

Dissertationsdruckerei Leemann AG.



Nach der chemischen Darstellung des Thallium durch *Crookes** (1861) wurden die Verbindungen dieses Metalles auf ihre biologischen Eigenschaften von *Marmé** (1867) u. a. im Tierversuch geprüft. Einige Jahre später wurden Thallium-Verbindungen beim Menschen therapeutisch angewandt. So von *Pozzi* und *Courtade** (1884) gegen Syphilis, von französischen Ärzten gegen Enteritiden, von *Huchard* und *Vassaux** gegen die Nachtschweiße bei tuberkulösen Affektionen und, auf Grund von Zufallsbeobachtungen bei der letztgenannten Verwendung, sogar zu depilatorischen Zwecken (*Sabouraud** 1898). Die dabei entstandenen Nebenerscheinungen waren aber so schwerwiegend, daß diese Therapie bald wieder verlassen, und nur die toxische Wirkung in vereinzelt tierexperimentellen Untersuchungen weiter verfolgt wurde (*Buschke* u. a.).

Erst 1918 kam *Cicero** in Mexiko erneut auf die früheren Beobachtungen über die epilierende Wirkung des Thallium zurück. Seine Erfahrungen gaben Veranlassung, die Methode der Epilation bei Haarpilzerkrankungen durch perorale Verabreichung von Thallium-Verbindungen als Ersatz der Röntgenenthaarung auch in anderen Ländern versuchsweise einzuführen, wo die Epilation auch durch lokale Thallium-Applikationen (Salben, Jonthophorese) versucht wurde. Selbst die kombinierte Behandlung von Haarerkrankungen (*Alopecia aerata*, *Sykosis barbae*, *Hyperhydrosis* u. s. w.) mit der Thallium-Röntgentherapie fand eine gewisse Anwendung. Immerhin konnte sich diese Art der Behandlung wegen Auftreten von Recidiven und toxischen Erscheinungen nicht durchsetzen. Dazu wurde die therapeutische Dosierung dieses Mittels nie genau angegeben.

Heutzutage wird Thallium (als Thalliumsulfat) als Ungeziefervertilgungsmittel (Mäusegift) gebraucht. Von den sich zu diesem Zwecke bei uns frei im Handel befindlichen Präparate möchten wir folgende erwähnen:

* Zit. nach *Karrenberg*.

- A. *Zelio* (J. G. Farben): „Zeliokörner“ (Schachtel zu 50 g entsprechen rund 1 g Thalliumsulfat) und „Zelio-Paste“ (Tube zu 0,6–0,7 g Thalliumsulfat).
- B. *Surux* (Siegfried) als Weizenkörnerpräparat (pro Packung rund 1 g 2,7 % Thalliumsulfat) und als Paste (in einer Tube ca. 1 g 2,8–2,9 % Thalliumsulfat).
- C. *Ramor* als Thallium-Giftpaste (5 % Thalliumsulfat) und *Soril* Thalliumgiftweizen (2 % Thalliumsulfat), beide Präparate von der Firma Maag, Dielsdorf (Zürich).

Das klinische Bild der klassischen Thallium-Vergiftung — früher bei therapeutischer Applikation, heute bei Mord- und Selbstmordversuchen gesehen — kann anhand der uns zur Verfügung stehenden Literatur, wie sie besonders bei *Karrenberg* und *Fühner* (Sammlung von Vergiftungsfällen) erwähnt ist, folgendermaßen zusammengefaßt werden:

Sofort bis einige Stunden nach der peroralen Gifteinnahme stellen sich toxische Wirkungen vor allem auf den Schleimhäuten des oberen Verdauungstraktus ein: Übelkeit, Erbrechen, Magenkrämpfe, dazu oft Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen, gelegentlich Fieber bis 38°.

Nach relativ kurzer Frist (1–3 Tage) treten Paraesthesien, Muskel-, Knochen- und Gelenkschmerzen (sog. „Pseudo-Rheumatisme thallique“) auf, deren Charakter als lancinierend hervorgehoben wird (*Huchard* und *Vassaux**). Diese Myalgien und Arthralgien lokalisieren sich meistens in den unteren Extremitäten, seltener in den Armen und in der Brust (als Intercostalneuralgie) und können attackenartig Tag und Nacht auftreten und längere Zeit anhalten (bis 20 Tage nach *Lourier* und *Zwitkins**). Gleichzeitig mit diesen diffusen und schwer faßbaren Symptomen werden im Gastro-Intestinal-Tractus Glossitiden, Stomatididen (*Sabouraud**, *Arievic* und *Vasilevskij** und *Lynch*), eine an den Bleisaum erinnernde Linie am Zahnfleisch (*Fühner*), und Leibschmerzen, bzw. Bauchkrämpfe (*Mariani**, *Felugo**, *Stümpke** u. a.), Diarrhoen (*Vassaux**, *Giovannini**, *Pasini**) hervorgehoben. Die später auftretende Obstipation ist eines der regelmäßigsten Zeichen; sie kann sehr hartnäckig sein und wird vor

allem durch *Stümpke*, *Wender*, *Hofmann-Bang*, *Lourier* und *Zwitkins** erwähnt. Früherbrechen haben *Vassaux**, *Divella** u. a. häufig beobachtet.

Vom Ende der ersten Woche an pflegen die Nervensymptome aufzutreten, vor allem als Polyneuritis (*Ritterskamp*, *Dostrowsky**), Neuritis ischiadica und peronea (*Arievic* und *Vasilevskij**, *Scharrer* u. a.). Schwere Degenerationen der Achsenzylinder und der Markscheiden des peripheren Nervensystems und des Grenzstranges sind von *Moeschlin*, *Zollinger* und *Lüthy* beobachtet worden. Die neuritischen Erscheinungen mit heftigen Schmerzen stehen oft im Vordergrund des Krankheitsbildes. Die zentralen Nebenerscheinungen sind seltener und bestehen in tetanieartigen Anfällen (*Fiocco**), toxischer Chorea (*Peter**) und Encephalitis (*Schamberg**, *Mu* und *Frazier**). Quälende Schlaflosigkeit ist von *Davies* und *Andrews**, *Pflegel*, *Starkenstein* und *Langenecker* gelegentlich mit Delirien, motorischer Unruhe und Ataxie beschrieben worden.

Die Hauterscheinungen sind neben den neuritischen Symptomen die typischsten Zeichen der Thallium-Intoxikation: außer der pathognomonischen reversiblen oder partiellen Alopecia, welche in der Regel 3—4 Wochen nach der Gifteinnahme entsteht, berichten *Fiocco**, *Cicero** über Erytheme, *Sabouraud** über „Purpura“ und subcutane Echymosen, *Fiocco** über Nageldystrophie. *Frazier* und *Mu** konnten oft dystrophische Veränderungen der Haut an Fingern und Zehenspitzen sowie diffuse Follikulitiden beobachten.

Von einer gewissen Bedeutung scheint nach *Sabouraud* und *Kleinmann* eine hartnäckige Tachycardie bis zu 130 Schlägen in der Minute zu sein, welche nach *Bogdanov* und *Lasko** u. a. mit Arrhythmien und Schmerzen in der Herzgegend verbunden sein kann. Einzig *Valerdi** konnte eine Bradykardie feststellen.

Was die Augensymptome anbetrifft, so wurden von *Lourier* und *Switkins** u. a. Conjunctivitis, von *Wohlstein** Augenschmerzen und von *Kleinmann** eine Herabsetzung des Sehvermögens beschrieben. *Stine*, *Lillie*, *Walter J.* und *Harry L. Parker* u. a. konnten auch Fälle von akuter doppelseitiger retrobulbärer Opticusneuritis feststellen. Sehstörungen, bei wiederholtem Haarausfall und anderen allgemeinen Symptomen wie Abmagerung und Appetitlosigkeit,

wurden bei chronischer Thalliumvergiftung beobachtet (*Fühner*).

Im Bereiche des Urogenitaltraktus sind von *Ritter** und *Karrenberg* funktionelle Störungen wie Bettnässen und Urindrang (*Dostrowsky**) beschrieben worden. *Sabouraud**, *Cicero** und *Valerdi** u. a. berichten über Albuminurie, *Urnen**, *Fuld** u. a. sogar über haemorrhagische Nephritis.

Auch psychische Alterationen wurden beobachtet, so von *Giovannini**, *Sabouraud** und *Watrin** im Sinne erhöhter Reizbarkeit, Gewalttätigkeit und allgemeinen Charakterveränderungen.

Im Bereiche der morphologischen Blutuntersuchungen fand *Fiocco** Leucocytose mit Verminderung der Neutrophilen und Erhöhung der Lympho- und Eosinophilen, *Stamova** u. a., *Saccharjevskaja* und *Petrov**, *Ugenbroft* und *Landesmann* Eosinophilie und Lymphocytose.

Unsere Beobachtungen

Tabelle

Es werden im folgenden 12 Fälle von Thallium-Intoxikation beschrieben, welche in den Jahren 1944–1948 an der Medizinischen Universitätsklinik, Zürich, beobachtet wurden. Ein weiterer Fall wurde vom Autor in der Privatpraxis verfolgt. Aus einem Vergleich der unten abgebildeten tabellarischen Zusammenstellung (nach Seite 14) entsprechen unsere Beobachtungen in der Entstehung und im Verlauf der Intoxikation weitgehend den aus der Literatur bekannten klinischen Bildern. Es ist auffallend, daß es sich fast durchwegs um weibliche Individuen handelt (8 Beobachtungen), und daß der Grund der Giftaufnahme bei 9 Fällen Suicidversuche sind. Fall VI (24jähriger Rennfahrer) nahm Thallium als sog. Dooping-Mittel, nachdem er schon eine Reihe anderer Medikamente zu diesem Zwecke ausprobiert hatte. Die genaue Dosierung konnte aus verständlichen Gründen nie ganz genau eruiert werden. Nach den anamnestischen Angaben beträgt die Gesamtmenge bei unseren Fällen 0,5 — 3 g Thalliumsulfat (s. Tabelle). Die Thalliumsulfat-Menge, welche schwerere klinische Erscheinungen hervorruft, liegen, wie bereits *Moeschlin*, *Zollinger* und *Lüthy* erwähnt haben, auch nach unseren Beobachtungen, zwischen 0,5–1,0 g.

Anhand unserer Tabelle läßt sich der klinische Verlauf der Thallium-Intoxikation folgendermaßen graphisch wiedergeben:

Zeitliches Auftreten der Symptomenkomplexe (vgl. dazu Tab. 1)

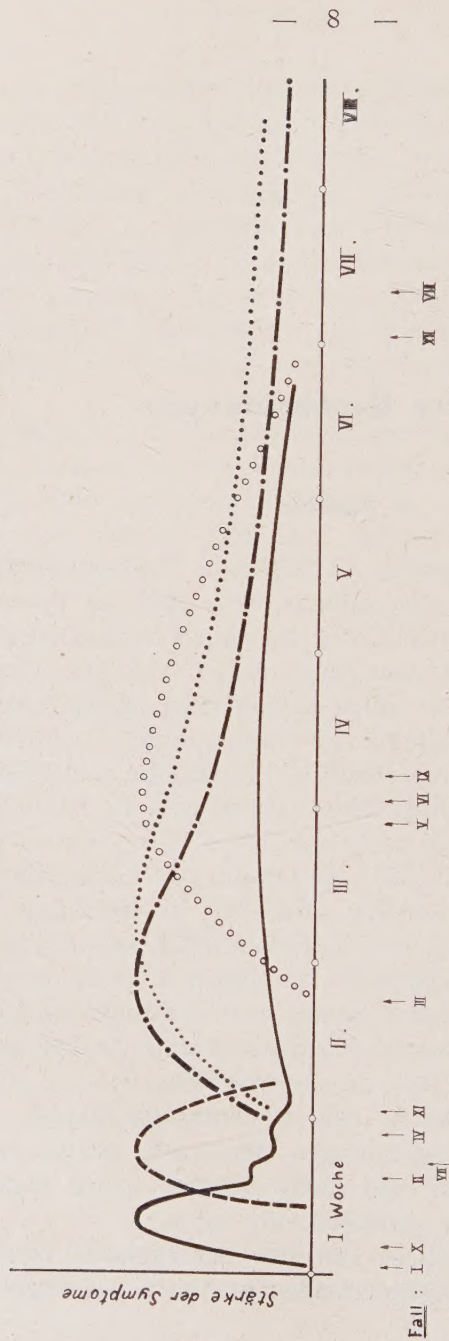


Abb. 1

Legende: Brechreiz, Schwindel, Kopfweh,
Obstipation, Magenschmerzen
Parästhesien-, Muskel- und
Gelenkschmerzen

Polyneuritis

Tachykardie, Myokardschädigung

Alopecia

1. Sofort bis 24 Stunden nach der Gifteinnahme treten toxische Resorptionerscheinungen wie Brechreiz, Übelkeit, Magenkrämpfe, Kopfweg, sowie Schwindel auf. Die Schmerzen strahlen hinter dem Sternum aus. (Bei Fall V zudem deutliche Atemnot). Dieser 1. akute Symptomenkomplex geht im allgemeinen nach 24 Stunden, spätestens innert 3 Tagen wesentlich zurück.

2. Innert des 1. Tages bis Ende der 1. Woche pflegen Parästhesien und Hyperästhesien (vor allem an den Fußsohlen), Glieder- und Gelenkschmerzen (untere Extremitäten, selten obere Extremitäten) aufzutreten.

3. Am Ende der 1. Woche gehen die akuten Magen-Darm-Symptome in chronische über: vor allem Obstipation und Bauchkrämpfe.

4. Am Ende der 1. Woche bis zum Beginn der 2. Woche stellt sich nach Abklingen der mehr oder weniger generalisierten Glieder- und Gelenkschmerzen die typische Polyneuritis ein (vgl. Tabelle). Die neuritischen Erscheinungen bilden sich im allgemeinen von der 4. Woche an wesentlich zurück. Sie können aber auch (Fall VIII, IX und XII) bis über 8 Wochen anhalten.

5. Am Ende der 2. bis Mitte der 3. Woche tritt bei nicht sofort behandelten Fällen als Hauptsymptom die typische Alopecia auf (s. Kurve). Praktisch sind die Kopfhaare immer befallen, andere behaarte Körperpartien sind auffälligerweise nur selten und unvollkommen beteiligt. (Fall II: Augenbrauen, Fall XII: übrige Körperbehaarung). Bezüglich der anderen Hauptsymptome sei auf unsere Tabelle verwiesen (Xerodermie, Gesichtseffloreszenzen, „Lunulastreifen“).

6. Besondere Bedeutung möchten wir der fast regelmäßig festgestellten Tachycardie beilegen; wie auch in der Literatur angenommen wird, denken wir in erster Linie an eine toxische Genese dieser kardialen Erscheinung. Wie aus dem abgebildeten kurvenmäßigen Verlauf hervorgeht, pflegt die Tachycardie bereits am Ende der 1. Woche aufzutreten.

Bei denjenigen Patienten, wo elektrokardiographische Untersuchungen vorgenommen wurden, haben wir in mehr als der Hälfte der Fälle sichere Anzeichen für eine Myocardschädigung gefunden: Verlängerung der QT-Distanz, Verstrichensein der T-

Zacke in der 2. Extremitätenableitung und in der Sternalableitung. Zusammen mit der regelmäßig festgestellten Tachycardie, sowie den oft auftretenden retrosternalen Schmerzen, werden diese Befunde im Sinne einer toxischen Myocardschädigung gedeutet, welche sich nach unseren Erfahrungen nur langsam, im Laufe von Wochen, zurückbildet. In Zukunft ist auf diese Veränderungen in vermehrtem Maße zu achten.

7. Erhöhte Körpertemperatur traten bei den Fällen V, VI und X in Erscheinung.

8. Erregungszustände konnten wir bei einem einzigen Fall (XII) feststellen. Obwohl eine schwere Psychoneurose vorlag, glauben wir, daß die Thallium-Intoxikation ursächlich dafür verantwortlich zu machen war.

9. In bezug auf die Blut- und Urinveränderungen, die nicht obligatorisch und nicht charakteristisch sind, verweisen wir auf die Tabelle.

Therapeutisch verabreichten wir neben der Magenspülung und Darmreinigung bei den frisch in Behandlung gekommenen Fällen:

- a) bei 9 Fällen Antidotum metallorum „Sauter“ (stabilisiertes H_2S).

Dosierung: Für die ersten 2 Tage 4stündlich 0,025 ccm pro kg Körpergewicht (bei 75 kg 1,8 ccm). Die nächsten 10 Tage, evtl. bis zur Wiederherstellung tgl. 2 Injektionen.

- b) bei 2 Fällen B A L (British-Anti-Lewisite, ein 2,3-dithio-propanol, 10% Benzyl, Benzoate 20%, in Peanut Oil von der Firma Hynson, Westcott & Dunning Inc., Baltimore 1, Maryland).

Dosierung: tgl. 15 Eßlöffel bis zu deutlicher klinischer Besserung.

- c) bei 7 Fällen Na-Thiosulfat 10%; Dosierung: tgl. 10 ccm intravenös. Behandlungsdauer: 10—15 Injektionen.

Vergleichsuntersuchungen stehen uns nicht zur Verfügung, so daß die therapeutische Wirkung nicht endgültig beurteilt werden kann. Wir haben immerhin den Eindruck, daß diejenigen Fälle, bei denen die geschilderte Therapie frühzeitig eingeleitet wurde,

im allgemeinen leichter verliefen. Für wichtig betrachten wir, wie bei allen peroralen Vergiftungen, die frühzeitige Magenspülung. In späteren Stadien sind Abführmittel, besonders auch solche salinischer Natur, sehr angezeigt. Gegen die Polyneuritis verabreichten wir Vitamine des B-Komplex (vor allem B₁ Benerva, Roche) und führten frühzeitig eine intensive physikalische Therapie durch (Umschläge, Bäder usw.).

Die bei Fall VI und VIII kontrollierte Thallium-Ausscheidung scheint sehr langsam vor sich zu gehen. Bis 8 Wochen nach der Thallium-Einnahme konnte bei Fall VIII Thallium in Blut, Urin, Stuhl und Haaren nachgewiesen werden.

Zusammenfassung

1. Nach einem kurzen Hinweis auf die vorliegende Literatur über Thallium in der Medizin, werden 12 Fälle von akuter Thallium-Intoxikation klinisch beschrieben. Die Ursache der Intoxikation war in 9 Fällen Suicidversuch. In einem Fall wurde Thallium als „Doping-Mittel“ genommen und bei 2 Fällen konnte kein sicherer Grund eruiert werden. Fast alle Beobachtungen wiesen eine deutliche Psychopathie auf. Das klinische Bild der Thalliumvergiftung stimmt bei unseren Fällen mit den in der Literatur erwähnten weitgehend überein.

2. In zeitlicher Reihenfolge treten nach peroraler Aufnahme auf (vgl. Abb. 1, s. Seite 8):

- a) Magendarmbeschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Magenkrämpfe, Kopfweh, Schwindel).
- b) Parästhesien, Hyperästhesien, Muskel- und Gelenkschmerzen.
- c) Nervenerscheinungen (Polyneuritis, Neuritis, Obstipation, Magen-Darmkrämpfe).
Tachycardie (verbunden mit elektrographischen Veränderungen, sog. Myocardschäden).
- d) Alopecia.

3. Die Erholung brauchte im allgemeinen mehrere Wochen: Beim 1. Fall mit sofortiger Behandlung kam es zu keinen klinischen Erscheinungen.

Ein einziger Fall ging tödlich aus. (Die Hirnsektion ergab: Vagus: Cervicaler Abschnitt überall, aber mehr oder weniger spärlich, Markballenbildung und Bestäubung der Markscheiden mit feinen Fetttropfen. Hie und da Fettröpfchen in den Schwann-

schen Zellen. Die im Vagus verstreuten Ganglienzellhaufen zeigen keine Veränderungen. Hirnnervenwurzeln: Im Oculomotorius oft sehr ausgeprägte perivaskuläre Lymphocyteninfiltrate. Kein Fett. Im Trigemini, Abduzens, Facialis, Statoacusticus, Glossopharyngeus, Accessorius und Hypoglossus nichts besonderes. Im Chiasma mit anhängendem Opticus findet sich massenhaft fixer Fettabbau in den zentralen Gebieten des fasciculus opticus und diffus um Chiasma. Rückenmark: Im Halsmark zeigen beide Gollischen Stränge erheblichen fixen Fettabbau, der noch nicht zu einer erkennbaren Verminderung der Markscheiden geführt hat).

4. Therapeutisch wurden BAL, Antidotum metallorum „Sauter“ sowie Natriumthiosulfat verabreicht. Restzustände wurden mit den Methoden der physikalischen Therapie angegangen.

Am Schluß dieser Arbeit fühle ich mich verpflichtet, Herrn Prof. Dr. W. Löffler für die Überlassung des klinischen Materials und Herrn P. D. Dr. Wuhrmann für seine wertvollen Anregungen meinen besten Dank auszusprechen.



